

抗结核病药物的现状与研究进展

王彦明, 栾思睿, 周辛波, 樊士勇*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

【摘要】 结核病是由结核分枝杆菌引起的一类严重的传染病, 近年来结核分枝杆菌耐药株的传播导致治疗选择逐渐缩小, 全球结核病防治形势依旧十分严峻。药物是目前治疗结核的主要手段, 新型抗结核药物的研发旨在为临床提供克服耐药、疗程更短、患者依从性更好的治疗方案。近年来该领域取得了重要进展, 包括首个新机制抗结核药物贝达喹啉获批上市, 以及多种新机制、新结构的抗结核候选药进入临床试验阶段, 这为耐药结核病治疗开拓了新的前景。本文将对现有抗结核药物及新药研究进展进行综述。

【关键词】 结核; 结核分枝杆菌; 抗结核药物

【中图分类号】 R978.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0009-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.003

Research progress on anti-tuberculosis drugs

WANG Yan-ming, LUAN Si-rui, ZHOU Xin-bo, FAN Shi-yong*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology and Toxicology of Amms, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Tuberculosis is a serious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The spread of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* led to a gradual reduction in treatment options and the global tuberculosis prevention and treatment situation remains critical. Drugs are the main treatment for tuberculosis at present, meanwhile the development of a new antituberculous drug that designed to provide clinical treatment for overcoming drug resistance, shorter course of treatment and better compliance with patients has been made important progress in recent years. A variety of new mechanisms and new structures of anti-tuberculosis candidate drugs entered the clinical trials, with the first new mechanism anti-tuberculosis drug bedaquiline approved, opening up new prospects for the treatment of drug-resistant tuberculosis. This article reviews the progress of existing antituberculosis drugs and new drugs.

【Key words】 tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; antitubercular drugs

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染导致的一种传染病。该疾病通常由结核分枝杆菌感染所引起并破坏人体的肺脏及其他系统和器官, 形成结核结节、浸润、干酪样变或空洞, 常见临床表现包括长期低热、咳嗽、咯血等。目前, 因未完成足够疗程、剂量不足等综合因素导致的耐多药、广泛耐药结核发病率呈明显上升趋势。据世界卫生组织 (WHO) 提供的数据显示, 2014 年和 2015 年全球结核病年新增病例分别为 960 万和 1 040 万, 死亡病例分

别为 150 万和 180 万^[1-2]。2012 年全球新增多重耐药结核患者高达 45 万例^[3], 2016 年约有 60 万利福平耐药新发病例且 49 万为耐多药结核^[4], 其中 2016 年耐多药结核病中 6.2% 为广泛耐药结核。我国是全球 22 个结核病严重流行的国家之一, 耐多药肺结核病例数位居全球首位。结核病已成为一项全球性公共卫生危机, 其治疗亟需研发出疗效确切、依从性更好的新型抗结核药。近年来, 抗结核新药的研发取得了一些重要成果, 包括近 50 年来首个新机制抗结核药贝达喹啉被批准上市以及多种新机

[收稿日期] 2018-03-25

[作者简介] 王彦明, 男, 博士后; 研究方向: 新药设计与合成; E-mail: yanming0117@163.com

[通讯作者] *樊士勇, 男, 助理研究员; 研究方向: 新药设计与合成; E-mail: fsyn1996@163.com

制、新靶点的抗结核候选药进入临床阶段,有望为耐药结核患者提供新的治疗选择。本文将对抗结核药物的现状及研究进展进行综述。

1 抗结核药物用药现状

结核病可防可治,国际通用的抗结核药物约有十余种。活动性、对药物敏感性结核病可使用标准的4~6种抗菌素进行6~8个月疗程的治疗。对一线抗结核药物敏感性降低的耐多药结核病,可使用二线药物治疗。对于那些对二线抗结核药物、喹诺酮类抗生素以及注射用抗结核药物敏感性降低的广泛耐药结核病的治疗,还需要补充新型抗结核药物。

1.1 一线口服抗结核药物

20世纪80年代,WHO提出的以短程化疗为基础的现代结核病控制策略(directly observed treatment short-course, DOTS),依旧是当下治疗和防控结核病的重要方式^[5]。DOTS策略主要针对治疗初期或对药物敏感型的结核病,选用2~4种一线口服药物进行6~8个月的联合用药治疗。常见的一线口服抗结核药物主要有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。

异烟肼于1951年开发用于治疗结核并沿用至今,作为一种首选的抗结核药物,其作用机制是抑制分枝菌酸和核酸的合成^[6]。异烟肼药效强、毒副作用小,对繁殖期和静止期的结核杆菌也均有杀菌或抑菌作用。长期服用异烟肼会导致耐药性的产生,故通常联用其他药物以增强药效并克服耐药性^[7]。利福平于1972年开始用于结核病的治疗,其通过抑制结核杆菌的RNA多聚酶从而阻碍mRNA的合成。该药对结核杆菌的RNA多聚酶的选择性较高,具有抗菌谱广、抗菌作用强等特征。然而利福平耐药性一旦产生,结核杆菌对异烟肼的耐药性也会伴随继而形成耐多药结核病。乙胺丁醇主要作用于阿拉伯糖基转移酶并影响细胞壁的形成,其同样对结核杆菌有着较好的选择性且抗结核杆菌谱较广,但抗结核活性低于异烟肼和利福平。乙胺丁醇主要用于治疗繁殖期的结核杆菌感染,耐药性产生较慢,通常也需要与其他抗结核药物联用。吡嗪酰胺在细胞内酸性环境中经吡嗪酰胺酶作用转变成吡嗪酸,后者通过干扰结核杆菌脱氢酶影响结核杆菌代谢而发挥杀菌作用。该药物在弱酸性条件下抗菌活性最强,尤其对处于吞噬细胞内酸性环境中缓慢生长的

结核菌杀伤力较高。

1.2 二线口服抑菌药物

近年来多重耐药性结核病日趋严重化,越来越多的患者死于结核病或被迫接受长期治疗。耐药或多药耐药结核病一旦形成,患者即需要选用二线抗结核药物继续治疗。二线抗结核药物主要有对氨基水杨酸、乙(丙)硫异烟胺、环丝氨酸、特列齐酮、对氨基水杨酸异烟肼等。对氨基水杨酸钠作用机制是抑制结核菌的对氨基苯甲酸合成从而抑制结核杆菌的生长,其对非典型分枝杆菌无效,单独应用时迅速产生耐药性,故通常与异烟肼、链霉素等其他机制的抗菌药联用,以增强抗菌作用并改善耐药性。丙硫异烟胺是异烟酸的一种衍生物,主要用于结核病初治失败的复治病例,抑菌能力较强但单独服用时也易产生耐药,其与异烟肼通常无交叉耐药性,且对耐链霉素、异烟肼和对氨基水杨酸钠的耐药病例有效。对氨基水杨酸异烟肼主要用于对异烟肼和对氨基水杨酸耐药的结核病患者的治疗,其通常与其他抗结核药物联合使用,用于治疗各型肺结核、支气管内膜结核及肺外结核,也可作为结核病相关手术的保护药,或用于预防皮质激素、免疫抑制治疗引起的结核感染及复发。

1.3 注射用抗结核药物

注射用抗结核药物是治疗多重耐药结核杆菌感染的有力武器和有效补充,该类药物主要包括链霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素、卷曲霉素等。链霉素是首个氨基糖苷类抗生素,也是首个用于治疗肺结核的药物,该药的起效机制是作用于结核杆菌的核糖体从而抑制其蛋白质的合成。链霉素在低浓度时抑菌、高浓度时杀菌,主要用于抑制、杀灭巨噬细胞外的结核菌,对缓解结核病的症状特别有效。丁胺卡那霉素的作用机制同链霉素相似,其通过作用于细菌核糖体的30S亚单位抑制细菌蛋白质的合成,该药物疗效较链霉素偏低,与链霉素有单向交叉耐药性^[8]。

1.4 喹诺酮类药物

喹诺酮类药物通过抑制细菌的DNA旋转酶,阻碍DNA的正常复制、转录、转运与重组,从而产生快速杀菌作用。该类药物抑菌活性较强,对多重耐药结核杆菌以及非结核分枝杆菌均有效;与其他抗结核药无明显的交叉耐药,联合用药无拮抗作用,尤其对耐多药的结核病患者治疗效果比较显著。

但该类药物较于一线药物活性偏弱, 长期使用易产生对喹诺酮类药物具有专一耐药性的结核杆菌。该类药物主要用于对一线药物耐药的结核病患者的治疗, 常见有左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星等。

1.5 其他抗结核药物

近年来以贝达喹啉和德拉马尼为代表的新机制新靶点抗结核药物的上市为广泛耐药结核病的治疗提供了全新的选择。贝达喹啉作为近 50 年来首个新机制的抗结核新药, 其通过作用于结核杆菌的腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 合成酶从而切断其能量供给以诱导死亡^[9]。贝达喹啉与一线药物联用时一个月即可达到标准疗法两个月才可达到的抗菌效果^[10]。以抗结核五联用药为基础, 贝达喹啉较安慰剂组具有更快的痰转阴速度 (48% 和 9%), 同等达到 50% 痰转阴率时, 贝达喹啉组可显著降低患者的痰转阴时间 (78 d 和 129 d)^[11]。然而, 贝达喹啉多重耐药结核治疗方案循证等级较低且药物潜在毒性较大, 用药过程中需警惕其毒性。德拉马尼于 2013 年获批准上市用于治疗无其他可选治疗药物的耐多药结核病。作为一种硝基咪唑类前药, 德拉马尼代谢为去硝基咪唑活性产物通过抑制结核分枝杆菌细胞壁的分枝菌酸合成而起效。德拉马尼对已知的多药耐药菌株均有作用, 且对厌氧条件下的休眠菌也有抑制作用。德拉马尼通常无交叉耐药性, 最低抑菌浓度 (MIC) 为 0.006~0.024 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在一项治疗多重耐药肺结核患者的 II 期临床试验中, 治疗 2 个月后, 德拉马尼组较安慰剂组提高了 53% 的痰培养转阴率^[12]。在常规治疗基础上加用德拉马尼片可提高耐多药肺结核患者疗效, 其有望为耐多药结核病患者带来更多的临床收益^[13]。德拉马尼使用过程中常见不良反应包括头痛、恶心、头晕、QTc 间期延长及心脏毒性等。

2 临床在研抗结核新药

针对感染耐多药结核、广泛耐药结核患者数量的快速增长, 以及现有抗结核药所存在的疗程长、失败率高、不良反应多等诸多缺陷, 一系列具有新型作用机制的抗结核候选药物处于临床前或临床研究阶段, 多个抗结核新药有望在未来几年内上市。

2.1 硝基咪唑类

硝基咪唑类化合物相比传统抗结核药具有全新的抗菌机制且对耐药型结核杆菌药效显著, 临床在

研的药物以 PA-824、TBA-354 为代表。PA-824 同上市的德拉马尼一样为一种前药, 2008 年被 FDA 授予“罕见药物”身份, 其具有抑制结核分枝杆菌蛋白质及霉菌酸合成的双重作用机制^[14]。在厌氧条件下, PA-824 杀菌活性高于利福平、异烟肼等一线药物^[15]。PA-824 对于隔离的耐多药结核病患者有潜在的疗效, 且具有缩短治疗周期的潜力。该药物现处于 III 期临床研究阶段, 有望成为未来抗结核药物的明星品种。TBA-354 是以 PA-824 为基础优化得到的下一代具有开发潜力的硝基咪唑类化合物。与 PA-824 相比, TBA-354 抗菌谱较窄, 但活性更高、半衰期更长 ($t_{1/2}$ 为 8~12 h), 适合每日 1 次的给药方式^[16]。

2.2 乙二胺类

乙二胺类抗结核药作用机制是阻断结核杆菌 ATP 的合成, 通过抑制细胞壁合成阻碍微生物的生长与繁殖。代表性的乙二胺类抗结核候选药物为 SQ109, 其对多重耐药和广泛耐药的结核分枝杆菌和牛分枝杆菌都有强活性, 与异烟肼、利福平等一线药物联用时具有良好的协同效应。SQ109 的 MIC 为 0.20~0.78 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 浓度 $>0.64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 可发挥杀菌效应。研究发现 SQ109 与乙胺丁醇或链霉素合用时具有药效累加效应。在大鼠模型实验中, 采用 SQ109 代替乙胺丁醇与异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等一线药物联用, 用药 8 周后药效较乙胺丁醇组提高 30 余倍。SQ109 比乙胺丁醇更具疗效, 且具有水溶性良好, 血浆半衰期长, 作用持久, 口服有效等多重优势, 该药物有望成为治疗利福平耐药结核的首选药^[17]。SQ109 目前处于 II 期临床试验阶段。

2.3 噁唑烷酮类

噁唑烷酮类抗结核药物的代表药物是利奈唑胺, 其通过抑制分枝杆菌蛋白质的合成而起效。常见的该类候选药物有 PNU100480、AZD5847 等^[18]。PNU100480 单药活性大于乙二胺类抗结核候选药 SQ109; 当 0.5 倍 MIC 进行 PNU100480 与 SQ109 的混合给药时, 较 SQ109 单独使用可降低菌落 47%~75% 的相对光单位 (RLU), 当 1 倍 MIC 进行给药时, 联合给药组较 SQ109 单独使用可降低菌落 24%~51% 的 RLU^[19]。目前, PNU-100480 处于 II 期临床研究阶段。AZD5847 口服生物利用度理想, 耐药突变发生率低。在鼠模型试验

中, AZD5847 以 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 连续给药 10 d 后抗菌活性高于利奈唑胺, 其可将分枝杆菌数量降低 1.5 个 log 单位 (对照组利奈唑胺 <0.5 个 log 单位)^[20]。AZD5847 与其他结核药联用时具有较好的药效累加效应且无显著拮抗。目前处于 II 期临床研究阶段。

2.4 苯并噻嗪酮类

苯并噻嗪酮类 (BTZ) 抗结核候选药物通过作用于十异戊二烯磷酸 - β -D-核糖 - 差向异构酶, 阻滞十异戊二烯磷酸聚糖的合成, 从而造成结核杆菌细胞壁缺陷而起到杀菌作用。该类化合物具有较高的抗结核病潜力, 比较常见的有 BTZ043、PBTZ-169 等^[21]。BTZ043 对临床分离的多重耐药及广泛耐药菌株均有活性, 杀菌活性同异烟肼相当。BTZ043 抗分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 为 $1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (异烟肼为 $0.02\sim 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 在抗细胞内细菌方面 BTZ043 的 MIC $<10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (异烟肼为 $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 利福平 $>1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。该药物的效能更倾向于时间依赖性而非剂量依赖性, 联合用药时无拮抗或协同增效作用^[22]。PBTZ-169 与抗耐多药结核病新药贝达喹啉联用时, 呈现出极好的协同作用, 显著提高对休眠菌的抑制作用。目前, PBTZ-169 处于 II 期临床研究阶段。

2.5 氟喹诺酮类

氟喹诺酮类抗结核药物对敏感和耐药结核分枝杆菌均有活性, 且对静止期的结核分枝杆菌同样有效。该类药物莫西沙星与一线抗结核药物联用时可显著缩短疗程, 可以作为结核病治疗新方案的备选药物。DC-159a 是一种代表性的新型氟喹诺酮类抗结核候选药, 通过抑制结核杆菌的 DNA 螺旋酶而起效, 抗结核分枝杆菌的 MIC 为 $0.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 较莫西沙星、左氧氟沙星具有更高的抑菌活性 (MIC 分别低 4 倍和 8 倍)^[23]。另外, DC-159a 抗菌谱较广, 对喹诺酮类多重耐药或广泛耐药菌株也表现出抗菌活性。目前, DC-159a 处于 I 期临床试验阶段。

2.6 吡咯衍生物类

吡咯衍生物类抗结核候选药物对于多重耐药或广泛耐药结核杆菌具有活性, 代表性的该候选药物包括 LL-3858 (südoterb) 和 BM-212^[24]。LL-3858 对体内外敏感及耐药结核分枝杆菌均有显著活性, MIC 为 $0.025\sim 0.120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与利福平联用时具有协同增效作用; 在动物模型试验中, LL-3858 给药 3 个月后, 可彻底清除肺及脾中病原菌且在 2 个

月内未见反弹。BM-212 对敏感及耐药结核分枝杆菌的 MIC 为 $0.7\sim 1.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 且不会与其他抗结核药产生交叉耐药性。

2.7 新型利福霉素衍生物

现阶段研究较多的利福霉素的衍生物是利福美坦。与利福平相比, 利福美坦具有更强的抗结核分枝杆菌活性, 半衰期较长, 且对利福平耐药菌株有效。利福美坦给药后的血药浓度能在高于抗结核分枝杆菌的 MIC 水平上维持 48 h, 同时表现出良好的药代动力学、耐受性和安全性^[25]。利福美坦现处于 III 期临床研究阶段。

2.8 开普拉霉素类

开普拉霉素是一种天然的核苷类抗生素, 为一种乙酰氨基葡萄糖 -1- 磷酸转移酶的抑制剂, 通过抑制细菌胞壁酸的合成而发挥抗结核效力。由于人体中并无此酶, 故该类候选药物对人体副作用较低。该类候选物主要有 SQ641 和 CPZEN-45。SQ641 的抗结核分枝杆菌活性优于异烟肼和利福平, 其对临床分离得到的所有多重耐药菌有效。SQ641 与乙胺丁醇、链霉素等联用时具有协同增效作用, 有助于预防结核分枝杆菌突变耐药菌株的产生^[26]。但 SQ641 水溶性差且体内生物利用度较低, 利用胶束做输送载体可大幅提升抗菌活性和生物利用度。目前, SQ641 处于 II 期临床研究阶段。相比于 SQ641, CPZEN-45 水溶性较好, 且该药对多药耐药的菌株和广泛药耐药的菌株都呈现极好的活性^[27]。另外, 现有临床试验尚未发现其毒性和致突变性, 但该药广谱性较差。目前, CPZEN-45 处于 I 期临床研究阶段。

2.9 咪唑并吡啶氨基类

咪唑并吡啶氨基类抗结核候选药物的代表为 Q203, 其通过作用于呼吸细胞色素 bc1 复合体实现抑制结核杆菌的生长。Q203 可高效地抑制多重耐药或广泛耐药结核分枝杆菌, 抗菌活性高 (半数抑制浓度达纳摩尔级), 且在小鼠体内具有良好的药动学性质^[28]。目前, Q203 处于 II 期临床研究阶段。

2.10 其他抗结核化合物

除上述的抗结核候选药物之外, 仍有多多个具有开发前景的抗结核候选药物在研: 处于临床 II 期研究阶段的羊毛硫氨酸抗菌肽 MU1140, 其通过抑制结核杆菌肽聚糖的合成而起效^[29]; 处于临床 I 期研究阶段的亚甲基吩噻嗪类抗结核候选药物 TBI-

166^[30],通过抑制结核杆菌DNA复制干扰其核酸代谢而发挥作用,与氯法齐明相比亲水性更好且半衰期更长;其他具有研发前景的选药物还包括肽脱甲酰酶抑制剂BB3497、PDF709、PDF611^[31],脂肪酸合酶Ⅱ抑制剂辛磺酰基乙酰胺、硫内酯霉素,RNA多聚酶抑制剂黏派洛宁B、克拉派洛宁A以及植物或海洋提取的抗结核活性成分等。

3 小结与展望

目前全球耐药结核病疫情严峻,针对耐多药结核杆菌引起的感染,传统疗法仍面临巨大挑战。数据显示,2013年新发的近48万例耐多药结核病患者中仅有50%的患者得到成功治疗。近年来,新型抗结核药研发取得了一定成果,出现了许多新型作用机制的抗结核药或候选药物,包括近50年来首个上市的新机制、新靶点的抗耐药结核药物贝达喹啉以及硝基咪唑类前药德拉马尼,为耐药结核病的治疗提供了全新的选择。另外,还有多类在研新药有望在缩短疗程、降低耐药风险、降低毒副作用、提高用药依从性等多方面有所突破,如处于Ⅲ期临床的硝基咪唑类候选药物中的PA-824、新型利霉素类衍生物利福美坦等已表现出抗多重耐药或广泛耐药结核杆菌活性的潜力,为抗结核的治疗带来了新的希望。

【参考文献】

- [1] Lienhardt C, Kraigsley A M, Sizemore C F. Driving the way to tuberculosis elimination: the essential role of fundamental research[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(3):370-375.
- [2] Centis R, D'ambrosio L, Zumla A, et al. Shifting from tuberculosis control to elimination: Where are we? What are the variables and limitations? Is it achievable[J]. Int J Infect Dis, 2017, 56:30-33.
- [3] Sulis G, Roggi A, Matteelli A, et al. Tuberculosis: epidemiology and control[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014, 6(1):e2014070.
- [4] Tiberi S, Du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies[J/OL]. (2018-03-23)[2018-03-25].[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30110-5).
- [5] Shabana S M A, Omar M M, Al Mehy G F, et al. Tuberculosis situation in Port Said governorate (1995–2011) before and after direct observed therapy short course strategy (DOTS)[J]. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2015, 64(2):441-447.
- [6] Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis[J]. Nature, 1992, 358(6387):591-593.
- [7] Zhang Y, Garbe T, Young D. Transformation with katG restores isoniazid-sensitivity in Mycobacterium tuberculosis isolates resistant to a range of drug concentrations[J]. Mol Microbiol, 1993, 8(3):521-524.
- [8] Modongo C, Sobota R S, Kesenogile B, et al. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:e542.
- [9] Matteelli A, Carvalho A C, Dooley K E, et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs[J]. Future Microbiol, 2010, 5(6):849-858.
- [10] O'Brien R J, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects[J]. Clin Chest Med, 2005, 26(2):327-340.
- [11] Diacon A H, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(23):2397-2405.
- [12] Gler M T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(23):2151-2160.
- [13] Blair H A, Scott L J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Drugs, 2015, 75(1):91-100.
- [14] Hurdle J G, O'Neill A J, Chopra I, et al. Targeting bacterial membrane function: an underexploited mechanism for treating persistent infections[J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(1):62-75.
- [15] Somasundaram S, Anand R S, Venkatesan P, et al. Bactericidal activity of PA-824 against Mycobacterium tuberculosis under anaerobic conditions and computational analysis of its novel analogues against mutant Ddn receptor[J]. BMC Microbiol, 2013, 13(1):e218.
- [16] Tasneen R, Williams K, Amoabeng O, et al. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1):129-135.
- [17] Ahmad S, Mokaddas E. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Infect Public Health, 2014, 7(2):75-91.
- [18] Zhang M, Sala C, Dhar N, et al. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating Mycobacterium tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(6):3217-3223.
- [19] Reddy V M, Dubuisson T, Einck L, et al. SQ109 and PNU-100480 interact to kill Mycobacterium tuberculosis in vitro[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(5):1163-1166.
- [20] Balasubramanian V, Solapur S, Shandil R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of AZD5847 in a mouse model of tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(7):4185-4190.
- [21] Gonzalez-Martinez N A, Lozano-Garza H G, Castro-Garza J, et al. In vivo activity of the Benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against

(下转 22 页)

(上接 13 页)

- [22] Lechartier B, Hartkoon R C, Cole S T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5790-5793.
- [23] Disratthakit A, Doi N. In vitro activities of DC-159a, a novel fluoroquinolone, against *Mycobacterium* species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6):2684-2686.
- [24] Ginsberg A M. Drugs in development for tuberculosis[J]. *Drugs*, 2010, 70(17):2201-2214.
- [25] Potkar C, Gogtay N, Gokhale P, et al. Phase I pharmacokinetic study of a new 3-azinomethyl-rifamycin (rifametan) as compared to rifampicin[J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(3):147-153.
- [26] Reddy V M, Einck L, Nacy C A. In vitro antimycobacterial activities of capuramycin analogues[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2):719-721.
- [27] Ishizaki Y, Hayashi C, Inoue K, et al. Inhibition of the first step in synthesis of the *Mycobacterium* cell wall core, catalyzed by the GlcNAc-1-phosphate transferase WecA, by the novel caprazamycin derivative CPZEN-45[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42):30309-30319.
- [28] Pethe K, Bifani P, Jang J, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9):1157-1160.
- [29] Ghobrial O, Derendorf H, Hillman J D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the lantibiotic MU1140[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(5):2521-2528.
- [30] Vjecha M J, Tiberi S, Zumla A. Accelerating the development of therapeutic strategies for drug-resistant tuberculosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, doi: 10.1038/nrd.2018.28: [Epub ahead of print].
- [31] Teo J W, Thayalan P, Beer D, et al. Peptide deformylase inhibitors as potent antimycobacterial agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(11):3665-3673.